

ЗДОРОВ'Я ЛЮДИНИ: ТЕОРІЯ І ПРАКТИКА

**Матеріали Міжнародної науково-практичної конференції,
присвяченої 25-річчю Медичного інституту
Сумського державного університету**

(Суми, 17–19 жовтня 2017 року)

За загальною редакцією О. О. Єжової



режиме імпульсновопной доплерографії здійснювали дослідження кількісних характеристик кровотока. Змінення діаметра сосуда оцінювали в процентному відношенні к вихідній величині.

По результатам варіаційного аналізу показателів гемодинаміки було виявлено, що довільна ваготонія викликає зменшення внутріпросветного діаметра брюшної аорти, порушення функції ендотелія і підвищення жорсткості стінки досліджуваного сосуда. Довільна блокада СВ1 в сопоставимому експерименті викликає зменшення внутріпросветного діаметра брюшної аорти, втрату реакції ендотелія на ацетилхолін і підвищення жорсткості стінки сосуда з порушенням ЕНЗД. Супроводження же довільної блокади СВ1 ваготонією зберігає функцію ендотелія, еластичність судинної стінки і нормальну реакцію на нітроглицерин, однак не запобігає розвитку порушень гемодинаміки і зменшення внутріпросветного діаметра брюшної аорти.

Для розуміння механізмів розвитку дисфункції ендотелія при поєднанні вегетативних порушень з блокадою СВ1 рецепторів каннабіноїдів необхідно проведення доповільних досліджень.

УДК:615:454.1:615.357:616-001.4:616.5

ПОЛІПШЕННЯ СТАНУ ШКІРИ ЗА ДОПОМОГОЮ БІОЛОГІЧНИХ КОМПОНЕНТІВ

*Бутко Я.О., Деримедвідь Л.В., Ткачева О.В., Уланова В.А.
Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна
yaroslavabutko79@gmail.com*

The histological study of the effects of ceramides on skin healing has been carried out. The results of the experiment showed that ceramides increase the degree of maturity of the newly formed connective tissue and their addition to the cream with mometasone allowed to reduce the negative effect of glucocorticosteroid on wound healing. A promising is the further study of drugs that based on the biological components of the skin.

Keywords: skin, ceramides, wound healing

Przeprowadzono badanie histologiczne wpływu ceramidów na leczenie skóry. Wyniki eksperymentu wykazały, że ceramidy zwiększają stopień dojrzałości nowo powstałej tkanki łącznej i ich dodania do kremu z mometazonem pozwala zredukować negatywny wpływ glikokortykosteroidów na gojenie ran. Perspektywa jest dalszym badaniem leków opartych na biologicznych składnikach skóry.

Słowa kluczowe: skóra, ceramidy, gojenie ran

У спортивній медицині порушення цілісності шкіри під дією різних ушкоджуючих чинників (тертя, травми, запалення та ін.) є найпоширенішою проблемою і розробка нових методів для відновлення нормального стану шкіри є актуальним. Завдяки сучасним біологічним дослідженням структури шкіри стало відомо, що порушення бар'єрних функцій шкіри пов'язано з дефіцитом міжклітинних ліпідів, зокрема, керамідів [1]. Встановлено, що кераміди насичують жировими компонентами епідерміс і зволожують його, заповнюють простір між клітинами рогового шару епідермісу, скріплюють їх, відновлюють водно-ліпідний шар, підвищують еластичність і пружність шкіри, в результаті чого знижується проникність шкіри для токсинів, алергенів та ін. Також, до складу керамідів входять поліненасичені жирні кислоти, які є енергетичним резервом для біохімічних процесів і нормалізації регенеративних процесів у клітинах шкіри [2].

Незважаючи на значну кількість ранозагоювальних засобів, проблема відновлення шкіри залишається не вирішеною. Це спричинено нераціональною місцевою терапією, яка сповільнює репаративні процеси. Так, ушкодження шкіри супроводжується запаленням, у т.ч. виникненням дерматитів, для лікування яких традиційно використовують глюкокортикостероїди (ГКС) – мометазона фууроат, метилпреднізолон ацепонат та ін. Відомо, що ГКС мають виражені протизапальні властивості, але негативно впливають на загоєння та відновлення шкіри за рахунок пригнічення синтезу білків (колагену, еластину та ін.). При тривалому нанесенні на шкіру вони уповільнюють епітелізацію та підвищують ризик інфекційних ускладнень шкіри [3].

Нині у сучасній терапії ушкоджень шкіри використовують лікувальні методи, які спрямовані на заміщення шкірного дефекту новоутвореним епідермісом і в основі яких лежить стимуляція проліферації клітин епідермісу [4]. У зв'язку з цим, нові перспективи відкривають ранозагоювальні засоби, які створені з урахуванням біологічних компонентів шкіри і містять пластичний матеріал для реконструкції епідермісу.

Мета/Завдання. Метою роботи стало гістологічне дослідження стану шкіри та якості її загоєння під впливом біологічних компонентів, у т.ч. керамідів.

Методи. Об'єктами дослідження стали креми з вмістом: мометазона фууроат та керамідів, мометазона фууроат, керамідів, технологію яких розроблено в Державному науково-дослідницькому центрі лікарських засобів (ДНЦЛЗ) під керівництвом проф. М.О. Ляпунова.

Гістологічне вивчення впливу керамідів на процес загоєння проведено на моделі лінійних ран. Дослідження проведені під керівництвом доц. кафедри гістології, цитології та ембріології ХНМУ, к.біол.н. Деєвої Т.В. У досліді використано 21 щура масою 180-220 г. Модель лінійних ран відтворювали тваринам під наркозом, на спині робили розріз довжиною 5 см. Одразу

накладали 5 швів на відстані 1 см один від одного та обробляли шкіру 5% спиртовим розчином йоду [5]. Через добу починали лікування протягом 5-ти днів, потім виводили з досліду. Дослідження проводилися з дотриманням правил біоетики – гуманного поводження з тваринами згідно з положеннями Європейської конвенції із захисту лабораторних тварин (м. Страсбург, 1986 р.) і IV-го Національного конгресу з біоетики (м. Київ, 2010). Евтаназію тварин здійснювали передозуванням хлороформу згідно з вимогами біоетики.

При гістологічному вивченні порівнювали представлені мікропрепарати шкіри щурів таких груп: 1 група – щури, яких не лікували (контрольна патологія (КП)); 2 група – щури, яких лікували кремом із мометазоном і керамідами; 3 група – щури, яких лікували кремом із мометазоном; 4 група – щури, яких лікували кремом із керамідами.

Зразки ушкодженої шкіри фіксували у 10 % розчині нейтрального формаліну, обробляли спиртами зростаючої концентрації, заливали в целоїдин-парафін і фарбували гематоксиліном та еозином [6, 7]. Світлооптичні дослідження мікропрепаратів проведено під мікроскопом "Бімам Р-12". Мікрофотографування мікроскопічних зображень здійснено цифровим фотоапаратом Nikon Cool Pix 4500. Фотознімки обробляли на комп'ютері Pentium 2,4GHz за допомогою програми Nikon View 5.

Для більш об'єктивної характеристики стану лінійних ран у щурів різних груп проведена напівкількісна оцінка за такою системою:

- стан ранового каналу: 0 балів – відсутність каналу; 1 бал – вузький канал; 2 бали – середній канал; 3 бали – канал займає все поле зору; 4 бали – канал не вміщається в поле зору;

- ступінь зрілості новоутвореної сполучної тканини: 0 балів – тканина з інтенсивним волокноутворенням і зрілими фіброцитами; 1 бал – фіброцити орієнтовані в одному напрямку, волокна представлені в помірній кількості; 2 бали – тканина з великою кількістю різноспрямованих клітин фібробластиного ряду, волокна нечисленні; 3 бали – розріджена тканина з поодинокими клітинами і волокнами; 4 бали – початкові етапи проліферації гістіоцитів у клітинному детриті;

- стан підшкірної жирової клітковини: 0 балів – інтактна тканина; 1 бал – помірна клітинна проліферація; 2 бали – утворення грануляційної тканини; 3 бали – грануляційна тканина і продуктивне запалення; 4 бали – виражена запальна реакція.

Отримані експериментальні дані обробляли методами варіаційної статистики, вираховували середнє арифметичне значення та його стандартну похибку. Відмінності між групами вважали статистично значущими при $p < 0,05$. Для математичних розрахунків застосовували стандартний пакет статистичних програм «Statistica 6.0» [8].

Результати. На 5-й день спостережень після моделювання лінійних різаних ран у тварин групи КП рановий канал був конусоподібної форми, широкий, проходив через всі шари шкіри і підшкірно-жирову клітковину. У поверхні ділянки тканина має незрілий характер і розріджена; у глибині каналу є сполучна тканина, яка містить хаотично розташовані фіброцити та незрілі фібробласти, нечисленні капіляри, різну кількість лейкоцитів. Волокноутворення практично відсутнє. Сполучна тканина в місці дефекту лише починає формуватися, канал заповнений клітинним детритом, який прикритий струпом (рис. 1 а). Струпи розм'якшені, щільно зрощені з епітелієм. У всіх тварин рановий дефект прикритий епітелієм, який дистрофічне змінений, хоча і містить всі облігатні шари, але часто гіпертрофований, іноді потоншений, клітини шиповатого шару вакуолізований (рис. 1 б, в). Некротизовані розплавлені маси, щільно зрощені з поверхнею рани, епітелій, як правило, дедифференціован. За результатами напівкількісного аналізу стан каналу оцінювався в 2,6 бали, стан сполучної тканини – 2,2 бали, стан підшкірної клітковини – 2,8 бали (табл. 1).

Таблиця 1
Напівкількісна оцінка стану різаних ран у щурів, бали, Q_{50} (Q_{25} – Q_{75})

Групи досліджу	Стан		
	каналу	сполучної тканини	підшкірної клітковини
Контрольна патологія n = 5	<u>2,6 ± 0,24</u> 3(2–3)	<u>2,2 ± 0,20</u> 2 (2–3)	<u>2,8 ± 0,37</u> 3 (2–3)
Крем із мометазоном і керамідами n = 6	<u>1,7 ± 0,21</u> * 2(1,25– 2)	<u>1,5 ± 0,34</u> 1 (1–1,75)	<u>2,0 ± 0,37</u> 2 (1,25–2)
Крем із мометазоном n = 5	<u>1,8 ± 0,37</u> 2 (1–2)	<u>2,0 ± 0,45</u> 2 (1–3)	<u>2,6 ± 0,51</u> 3 (2–3)
Крем із керамідами n = 5	<u>1,6 ± 0,40</u> 1 (1–2)	<u>1,2 ± 0,20</u> * 1 (1–1)	<u>1,8 ± 0,37</u> 2 (1–2)

Примітка. * – відхилення достовірне по відношенню до групи контрольної патології, $p < 0,05$; n – кількість тварин у групі

Після лікування кремом із мометазоном і керамідами спостерігали вузькі ранові канали у 2/3 та широкі у 1/3 тварин. Відмічена зміна ступеню зрілості новоутвореної тканини, яка заповнює ці канали. У половини тварин вона волокниста, з правильно орієнтованими зрілими фібробластами та волокнами (рис. 1 г). В інших – ступінь зрілості невеликий і переважає тканина клітинного типу. Епітелізація відбувається більш успішно, хоча у 1/3 випадків край каналу некротичний, що заважає епітеліальному шару щільно наповзати на дефект. Оцінка стану лінійних різаних ран показала, що стан каналу оцінювався в 1,7

бали, стан сполучної тканини – 1,5 бали, стан підшкірної клітковини – 2,0 бали, що в середньому в 1,5 рази краще, ніж у групи КП (табл. 1).

Нанесення крему з мометазоном показало, що через свої антипроліферативні властивості ГКС несприятливо впливає на загоєння шкіри. Здебільшого (у 2/3 випадків) на зрізах виявляються вузькі канали але вони заповнені гнійними масами, що перешкоджає загоєнню ран. Часто спостерігається, як стоншений епітеліальний шар наповзає на некротичні тканини або гнійні маси. У 2/3 тварин епітелій відсутній або епідерміс із виразками. Клітинний інфільтрат проникає у більш глибокі шари шкіри, волосяні фолікули. Зрілість сполучної тканини невелика: волокон мало, переважають незрілі фібробласти, орієнтовані у найрізноманітніших напрямках (рис. 1 д). Напівкількісний аналіз показав, що стан каналу оцінювався в 1,8 бали, стан сполучної тканини – 2 бали, стан підшкірної клітковини – 2,6 бали, що практично не відрізняється від групи КП (табл. 1).

Під впливом керамідів поліпшується стан ранового каналу, сполучної тканини і підшкірної клітковини. У більшості тварин спостерігали вузькі та середні за розміром ранові канали, тільки у одного щура канал був широким. Рану заповнює сполучна тканина, що містить зрілі та орієнтовані в одному напрямку клітини та волокна. Епітелізація ранового дефекту носить закінчений характер, епітеліальний шар подекуди звужений і складається з 2-3 шарів, подекуди, навпаки, потовщений (рис. 1 е). За результатами напівкількісного аналізу стан каналу оцінювався в 1,6 бали, стан сполучної тканини – 1,2 бали, стан підшкірної клітковини – 1,8 бали, що в середньому в 1,7 рази краще, ніж у тварин, яких не лікували (табл. 1).

Обговорення і висновки. Результати дослідження показали, що рана у щурів, яких не лікували, заповнюється новоутвореною сполучною тканиною, що має незрілий характер: незрілі клітини фібробластичного ряду, орієнтовані хаотично, волокноутворення відсутнє, мала кількість судини. У підшкірно-жировій клітковині виражена запальна реакція, яка може служити джерелом повторного інфікування рани.

Крем із мометазоном за рахунок антипроліферативних властивостей ГКС пригнічує дозрівання новоутвореної тканини. В усіх тварин рановий канал заповнює незріла тканина клітинного типу, бідна на мікросудини, часто спостерігається нагноєння тканин по краях ранового каналу, що перешкоджає нормальній епітелізації дефекту.

Крем із мометазоном і керамідами сприяє більш швидкому дозріванню новоутвореної сполучної тканини, у половини тварин вона має зрілий волокнистий характер із численними судинами. В підшкірно-жировій клітковині спостерігається утворення гранульованої тканини. Така зріла тканина сприяє більш успішній епітелізації на стадії регенерації.

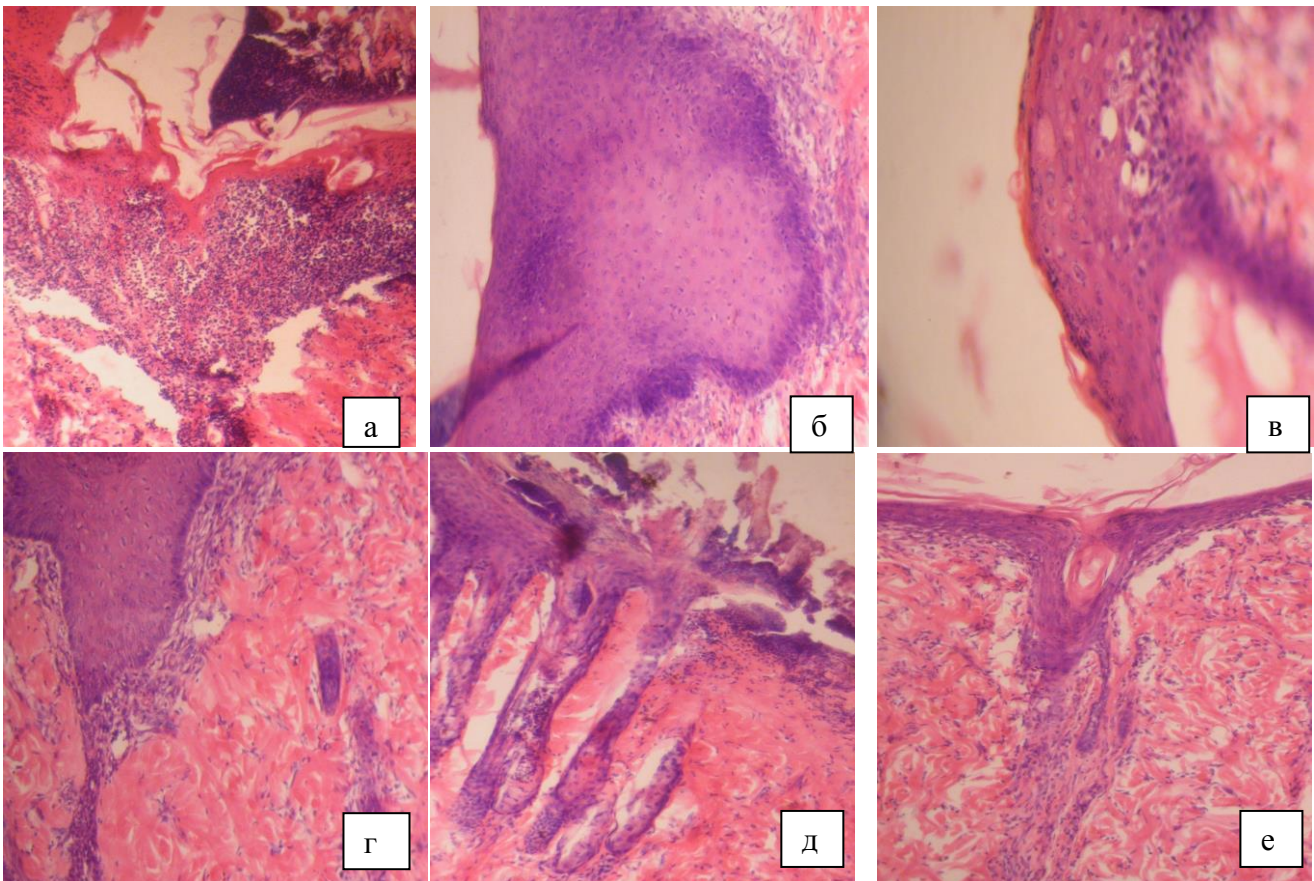


Рис. 1. Лінійні різані рани щурів контрольної патології: широкий рановий канал заповнений клітинним дедритом, відсутня сполучна тканина (а) x150. Гіпертрофований епітеліальний пласт, що прикриває рановий канал (б). Вакуолізовані клітини шиповатого шару епітелію з ділянки дефекту (в) x200. Лінійні різані рани щурів, яких лікували: кремом з мометазоном і керамідами – рановий канал вузький, заповнений досить зрілою сполучною тканиною, епітелій потовщений, клітини фібробластного ряду, орієнтовані в одному напрямку (г) x200; кремом із мометазоном – епітелій наповзає на некротизовану тканину, рановий канал заповнений незрілою сполучною тканиною, фібробласти і фіброцити, орієнтовані хаотично (д) x200; крем із керамідами – рановий канал заповнений зрілою волокнистою тканиною, епітелій декілька потовщений (е) x150. Гематоксилін і еозин.

Крем із керамідами сприяє процесу загоєння лінійних різаних ран. Сполучна тканина у рані має волокнистий характер, містить досить зрілі, орієнтовані в одному напрямку клітини та волокна. В прилеглих тканинах спостерігається утворення грануляційної тканини та помірна клітинна проліферація. Епітелізація ранового дефекту має завершений характер.

Отже, в ході проведеного дослідження встановлено, що найбільшу лікувальну дію виявили креми, що створені з урахуванням біологічних потреб шкіри та містять кераміди. Встановлено, що кераміди сприяють загоєнню ран, а їх поєднання в кремі з мометазоном фууроатом сприяє більш ефективному загоєнню ран. Це відкриває нові перспективи для поліпшення стану

ушкодженої шкіри та дозволяє розробляти препарати з вищим рівнем безпеки для медицини, у т.ч. і спортивної.

Література

1. Proksch, E. The skin: an indispensable barrier / E. Proksch, J. M. Brandner, J. M. Jensen // *Exp. Dermatol.* – 2008. – Vol. 17, № 12. – P. 1063–1072.
2. Sajić, D. A look at epidermal barrier function in atopic dermatitis: physiologic lipid replacement and the role of ceramides / D. Sajić, R. Asiniwasis, S. Skotnicki-Grant // *SkinTherapyLett.* – 2012. – Vol. 7, № 17. – P. 6–9.
3. Rathi, S. K. Rational and ethical use of topical corticosteroids based on safety and efficacy / S. K. Rathi // *Indian J. Dermatol.* – 2012. – Vol. 57, № 4. – P. 251–259.
4. Разумов, А. Н. Современные методы диагностики и физиотерапевтических методы коррекции возрастных изменений кожи / А. Н. Разумов, Э. М. Орехова, Е. С. Васильева // *Физиотерапевт.* – 2010. – № 10. – С. 38–46.
5. Експериментальне вивчення нових препаратів для місцевого лікування ран: метод. рек. ДЕЦ МОЗ України / Л. В. Яковлева, О. В. Ткачова, Я. О. Бутко, Ю. Б. Лар'яновська. – К. : ДЕЦ МОЗ України, 2013. – 52 с.
6. Меркулов, Г. А. Курс патологогистологической техники / Г. А. Меркулов. – М. : Медицина, Ленингр. отд-ние, 1969. – 424 с.
7. Цветкова, Г. М. Справочник по гистологической диагностике кожных заболеваний / Г. М. Цветкова, К. А. Калантаевская, Л. И. Сыч. – К. : Здоров'я, 1981. – 248 с.
8. Халафян, А. А. STATISTICA 6. Статистический анализ данных : учебник / А. А. Халафян. – 3-е изд. – М. : ООО «Бином-Пресс», 2007. – 512 с.

УДК: 616.24-002-053.4/.6-036-056.2:57.083.3

ОСОБЛИВОСТІ РІВНЯ МАРКЕРІВ ІМУННОЇ РЕГУЛЯЦІЇ ПРИ НЕГОСПІТАЛЬНІЙ ПНЕВМОНІЇ У ДІТЕЙ З РІЗНИМ РІВНЕМ ФІЗИЧНОГО РОЗВИТКУ

Т.В. Фролова, О.С. Бородіна
Харківський національний медичний університет, Харків, Україна
olya_dok@yahoo.com

This work (report) describes the study results with regard to the serum cytokine level of IL-1 β , IL-4 and TNF- α in children with community-acquired noncomplicated pneumonia and different physical development.

Keywords: physical development in children, community-acquired pneumonia in children, cytokines.

Ta praca (raport) opisuje wyniki badań dotyczących poziomu cytokiny w surowicy IL-1 β , IL-4 i TNF- α u dzieci ze świeżo nabytym, niekompetentnym zapaleniem płuc i różnym rozwojem fizycznym.